Aus dem Physiologischen Institut der Universität München.
Direktor: Professor Dr. Ph. Brömser.

Ueber die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennieren in ihren Wirkungen auf den Kreislauf.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Victor Teschendorff
aus Valencia

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.

1937

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent: Privatdozent Dr. K. Wezler.

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Dezember 1936.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bevor wir uns auf das kleine Teilgebiet begeben, das die Überschrift fordert, sei zuerst erklärt, auf welchem Wege wir gerade zu dieser einen Fragestellung gelangt sind, gleichzeitig als Beispiel dafür, welche Fragen heutzutage überhaupt auf dem Gebiete der Hormonforschung gestellt und durch das Experiment beantwortet werden sollen.

Beschränkten sich die ersten Beobachtungen darauf, festzustellen, welchen Einfluß ein bestimmtes Hormon auf alle möglichen Organe und damit auf die Lebenstätigkeit auch unseres Gesamtkörpers hat, so möchten wir nun gerne wissen, wie ein Hormon wohl auf ein anderes Hormon wirkt, um vielleicht später sogar einmal soweit zu kommen, daß wir wissen, wie ein Hormon auf alle anderen zugleich wirkt.

Die Hormonforschung begegnet aber großen Schwierigkeiten, die sich mit jedem hinzukommenden Hormon, das als neuer Faktor in die Rechnung einzusetzen ist, immer höher und schier unüberwindlich aufstauen. An der Tatsache, daß zwischen einzelnen Hormondrüsen unmittelbare Beziehungen in dem Sinne bestehen, daß das Produkt der einen den Sekretionsgrad einer oder mehrerer anderer Drüsen anregt oder hemmt, kann wohl nicht gezweifelt werden. Es müßte sich ja sonst eine solche Drüse grundsätzlich verschieden verhalten von jedem anderen beliebigen Organe unseres Körpers. Auch rein gefühlsmäßig müssen wir zu dieser Ansicht kommen, da wir ja wissen, daß jeder Ruhezustand in der Natur nur einen augenblicklichen Gleichgewichtszustand zwischen antagonistisch wirkenden Elementen darstellt.

Besonders kennzeichnend für die Verflechtung aller endokrinen Drüsen sind diejenigen klinischen Bilder, bei denen nebeneinander oder in kurzen zeitlichen Abständen nacheinander, eine große Reihe endokriner Drüsen erkranken, sodaß es zu einem charakteristischen Krankheitsbilde kommt, das Claude und Gougerot als insuffisance pluriglandulaire endocrinienne, Falta als multiple Blutdrüsensklerose und Wiesel als Bindegewebsdiathese bezeichnet haben. Auf welche Art nun aber diese Beziehungen eigentlich vor sich gehen, ist unendlich schwer oder garnicht festzustellen.

Es kann eine Drüse durch ihre Tätigkeit eine übergeordnete Stelle im zentralen oder autonomen Nervensystem reizen, so daß diese wieder von sich aus auf eine andere Drüse wirkt. Ferner wird sie den Gesamtorganismus beeinflussen, notgedrungen also auch diejenige Drüse, welche neben der ersten Gegenstand unserer Betrachtung ist, ohne daß wir deshalb schon von einem typischen Verhältnis zwischen beiden reden dürften. Es kann das Sekret einer Drüse durch die Milieuänderung, die es an einer einzelnen Stelle verursacht, einem anderen Sekrete, das für seine optimale Wirkung an derselben Stelle ein ganz bestimmtes Milieu benötigt, die Wirkungsbedingungen nehmen, beeinträchtigen oder fördern. Andererseits wird manchmal das Verhalten einer Drüse durch einen Wirkungsfaktor bedingt sein, der zu gleicher Zeit auch auf eine oder mehrere andere Drüsen wirkt, so daß die scheinbare Abhängigkeit der einen von der anderen in Wirklichkeit nicht besteht. Und wenn wir uns wenigstens auf das einzelne Hormon selbst in unseren Rechenexempeln verlassen könnten! Es tut uns den Gefallen nicht, sondern wirkt in einer starken Verdünnung vielleicht genau entgegengesetzt wie in einer weniger starken, erweist sich also als sein eigener Antagonist und damit als Synergist desjenigen Hormons, das in anderen Versuchen als sein Antagonist erschien. Denn auch die Hormone haben ja innerhalb des Organismus ihren eigenen Stoffwechsel, in dessen Verlauf sie manche Umwandlung durchzumachen haben.

Wir würden also, wenn wir nach der bisher am meisten geübten Methode vorgehen würden, Versuche anzustellen, die eine direkte Beeinflussung eines Inkretorganes durch das andere beweisen sollen, in ein solches Chaos von Spekulationen hineingerissen werden, daß die gedankliche Auswertung dieser Versuche in Frage gestellt wäre. Diese Methode hat als Grundlage die Theorie von der gegenseitigen Förderung und Hemmung der Inkretdrüsen bezw. ihrer Produkte. Die Anhänger dieser Theorie haben die endokrinen Drüsen in Gruppen von antagonistisch und synergistisch wirkenden eingeteilt. Das hieraus sich ergebende System von Beziehungen wurde in seiner einfachsten Form in dem bekannten Schema von Eppinger-Falta-Rudinger graphisch dargestellt, von Aschner erweitert, um schließlich in dem Schema von Königsfeld eine außerordentliche Verwickeltheit zu erlangen. Diese Versuche, verwickelte Lebensvorgänge graphisch darzustellen, muten immer etwas merkwürdig an und erinnern stark an die Zeichnungen, welche Theologieprofessoren an der Wandtafel zu entwerfen pflegen, wenn sie auf die Beziehungen zwischen Gott, Priester und Mensch zu sprechen kommen. Dabei ist Königsfelds Schema noch nicht einmal vollständig, da ja folgegerecht jedes

Inkretorgan mit jedem anderen in Beziehung gebracht werden müßte, was das Schema noch um einige Striche bereichern würde.

Wenn die Lehre von der gegenseitigen Förderung der Hormone uns gedanklich noch einigermaßen zugänglich erscheint, so ist der Teil, der die gegenseitige Hemmung beschreibt, für unsere Anschauungen schlechterdings nicht mehr erreichbar. Zum Beispiel wird angenommen, daß ein Inkretorgan auf das andere hemmend gewirkt hat, wenn letzteres nach Fortfall des ersteren hypertrophiert. Nehmen wir aber wohl mit Recht an, daß die gegenseitige Beeinflussung der Inkrete sich nicht in einem der produzierenden Organe selbst, sondern erst am Erfolgsorgane abspielt, so ist doch beim Fortfall des einen Organes kein Grund für das andere vorhanden, zu hypertrophieren; denn nun fehlt ja das hemmende Hormon, sodaß die Wirkung der normalen Sekretmenge am Erfolgsorgan größer sein, mit der gleichen Leistung von ehemals mehr erreicht werden wird. Eine Hypertrophie wäre von diesem teleologischen Standpunkte aus betrachtet also sinnlos, eher käme eine Verminderung der Leistung in Frage.

Es geht also nicht an, daß wir an dieser Betrachtungsweise der hemmenden und fördernden Beziehungen in der bisherigen Weise festhalten, auch wenn solche bis zu einem bestimmten Grade sicher vorhanden sind. Nicht nur, daß sie unfähig ist, unsere klinischen und experimentellen Erfahrungen zu erklären, sondern darüber hinaus steht sie noch in Widerspruch zu vielen von ihnen und richtet dadurch Verwirrung an.

Szondi setzt deshalb an Stelle dieser Theorien seine Ergänzungs- oder Kompensationstheorie der interglandulären Relationen, wonach die Hypertrophie eines Inkretorganes nach Fortfall eines anderen so zu erklären ist, daß es nun gewissermaßen einen Teil der Aufgaben des anderen mit zu übernehmen hat. Er unterscheidet innerhalb der sich ergänzenden Drüsen solche, welche sich wechselseitig ergänzen können und andere, bei denen die Möglichkeit des Einspringens für den Partner nur in einer Richtung besteht. Er zeigt uns auch den Weg, auf dem wir allen diesen Schwierigkeiten, die wir von Anfang an geschildert haben, ausweichen können. Es heißt vorläufig darauf Verzicht leisten, wissen zu wollen, wie ein Inkretorgan unmittelbar auf das andere wirkt. Es würde sich ja nach jeder Behauptung, die auf Grund von Experimenten etwas über die interglandulären Beziehungen aussagen wollte, ein wilder Streit entspinnen, und jeder könnte mit Recht einen der vielen oben genannten Gründe zur Ablehnung entgegenhalten, sodaß jedes sichere Weiterschreiten unmöglich gemacht würde.

Begnügen wir uns also lieber mit einfacher aber sicherer Arbeit. Beschränken wir uns darauf, die Wirkungen der Inkretorgane „regionär", d. h. gemessen an irgendeinem peripheren Erfolgsorgan oder an einer gemeinsamen Lebenserscheinung zu erforschen. Wir studieren dann nicht mehr im strengen Sinne des Wortes die „interglandulären" Beziehungen, sondern jene, welche Szondi als die „biohormonalen Relationen" bezeichnet.

Die beiden Organe, deren Beziehungen wir betrachten wollen, sind die Schilddrüse und die Nebennieren, das Erfolgsorgan, bezw. die Lebenserscheinung, der Blutkreislauf. Wir lassen also beispielsweise alle die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennieren weg, welche sich auf dem Gebiete des Energieumsatzes, des intermediären Stoffwechsels, des Wachstums und der Entwicklung, der Hautfunktion, der morphologischen und chemischen Blutbeschaffenheit, der Atmung usw. auswirken. Streng genommen kämen also nur die Versuche in Betracht, welche den unmittelbaren Einfluß auf den Kreislauf studieren.

Eine große Vereinfachung bedeutet es von vorneherein für uns, daß wir, wenn wir von den Nebennieren schlechthin sprechen, in diesem Zusammenhange nur den neurogenen Teil derselben, die „Marksubstanz", im Auge zu behalten brauchen. Die Funktion der eigentlichen epithelialen Nebennieren, der „Rindensubstanz" ist zwar durchaus ungeklärt, doch scheinen alle bisherigen Ergebnisse darauf hinzuweisen, daß ihr kein direkter Einfluß auf den Kreislauf zukommt, sondern daß sie durch ihre Cholesterinproduktion gewisse Stoffe im Blute unschädlich macht (Bayer), fördernd auf das Wachstum der Keimdrüsen wirkt, eine wichtige Rolle im Lipoidstoffwechsel und nach W. Borchardt gemeinsam mit der Schilddrüse bei der Entstehung des Fiebers spielt. Jaffé und Tannenberg nehmen an, was wir ja auch schon von anderen Drüsen, beispielsweise der Hypophyse wissen, daß in getrennten Abschnitten verschiedene Substanzen produziert werden, die eine gemeinsame Wirkung entfalten. Auf die Nebennieren angewandt, daß Rinden- und Marksubstanz zwar gesondert ihre Produkte erzeugen, daß sich diese aber im Blute vereinigen und gemeinsam eine besondere Wirkung ausüben. Autoren wie Abelous und Argaud, die auf Grund ihrer Versuche behaupten, das Adrenalin werde ausschließlich in der Rinde gebildet, haben für ihre Meinung noch nicht viele Anhänger gewinnen können. Derartige Behauptungen sind aber sehr bezeichnend dafür, wie vieles auf dem Gebiete der inkretorischen Forschung noch der Klärung bedarf und wie wir uns keinesfalls jetzt schon auf bestimmte Ansichten, dieses oder jenes scheinbar so bekannte Hormon betreffend, festlegen dürfen.

Eine der bekanntesten Auswirkungen der Beziehungen zwischen den Hormonen der Schilddrüse und der Nebennieren am Kreislauf verwendet die von Götsch angegebene Probe.

Götsch hat 1918 angegeben, daß, wenn nach subkutaner Darreichung von 0,5 ccm einer frischen 1‰ Adrenalinlösung die Pulszahl über 20 zunimmt, und der Blutdruck um mehr als 10 bis 50 mm Hg innerhalb 5 Minuten steigt, die Adrenalinprobe als positiv zu bezeichnen wäre. Ausgespochen positiver Ausfall spricht für Thyreotoxikose, und es muß mit einem postoperativen Thyreoidismus gerechnet werden. Ist die Reaktion negativ, so ist der Kropf nicht toxisch, und die Operation verläuft glatt.

Ein großer Mißstand fällt an der Anordnung dieser Probe auf, und wird uns von vorneherein widersprechende Ergebnisse erwarten lassen, nämlich die subkutane Einspritzung, bei der ja die Resorptionsverhältnisse von Fall zu Fall vollkommen verschiedene sein werden. In einer neueren Arbeit weist Kisch auf die Unzweckmäßigkeit dieser Methode hin. Vermag bereits ein rascheres oder langsameres intravenöses Einverleiben von Adrenalin die in der Blutdruckkurve zum Ausdruck gelangende Adrenalinreaktion merklich zu verändern, so muß die auf subkutane Adrenalinjektion zustande gekommene Blutdruckkurve eine unvergleichlich größere Werteinbuße für die Beurteilung der tatsächlichen Adrenalinempfindlichkeit erleiden. Der Wert der subkutanen Adrenalinjektion für die Reaktionsbeurteilung wird durch folgende Momente beeinträchtigt. Durch die lokale Anämisierung, die im Tierversuch nachweisbar und auch beim Menschen zu beobachten ist, verpufft ein Teil des Injektionsquantums für die Gesamtreaktion; ebenso geht ein, in seinem Ausmaße gleichfalls unberechenbarer Teil dadurch verloren, daß das Unterhautzellgewebe Hindernisse für die Resorption bildet. Dieser lezte Umstand kann zu besonders starker Geltung dort kommen, wo es sich um bestimmte pathologische Verhältnisse (Fettdepot, Wasseranreicherung usw.) handelt. Kisch konnte durch Betrachtungen an Adipösen (7 männliche Patienten) sowohl unter den gleichen wie auch unter veränderten Bedingungen (Thyreoideatherapie) feststellen, daß das Verhalten des Blutdruckes auf die subkutane Adrenalininjektion weder untereinander noch im Verhältnis zu den entsprechenden Werten bei der intravenösen Darreichung irgendwelche Gesetzmäßigkeit aufweist.

Wie kompliziert die Verhältnisse liegen, erhellt auch daraus, daß ja sogar bei ein und demselben Menschen die Adrenalinwirkung im Laufe des Tages starke Schwankungen aufweist. Lauwer de Haan fand bei subkutaner Adrenalininjektion morgens die stärkste Wirkung, während die Schnelligkeit der Reak-

tion nachmittags eine etwas größere war. Zu ähnlichen Resultaten wie Götsch kommen aber auch andere Autoren wie z. B. Csépai, trotzdem sie ihre Einspritzungen intravenös machten.

Maselli hielt zwar in früheren Arbeiten die Adrenalinüberempfindlichkeit für ein wichtiges Symptom des Basedow und Thyreotoxikose, aber ließ sie nicht als Maßstab für die Funktion der Schilddrüse gelten. Ihre Intensität stehe nicht im richtigen Verhältnis zur Schwere der Erkrankung.

Manche Autoren bestreiten überhaupt völlig die Bedeutung der Götsch'schen Probe. So fand Vangencen den Test bei 20% Gesunder positiv. Lüders bei Basedow oft negativ. Wearn findet ihn bei Hyperthyreose in 15 von 21 Fällen positiv, doch fällt er auch bei verschiedenen akuten und chronischen Erkrankungen positiv aus, so bei Rheumatikern, bei Diabetes, Pneumonie u. and. Bloch fand ihn positiv bei Basedow aber auch bei anderen Zuständen (Infektionen, Diabetes, Schwangerschaft usw.). Peabody, Sturgis, Tompkins und Wearn fanden bei Gesunden in 14% und bei Übermüdeten (im Kriege) in 50% den Götsch'schen Test positiv; doch fanden die genannten Autoren bei Hyperthyreose in 71% einen positiven Ausfall. Maselli bestreitet nun auch die Spezifität der Adrenalinüberempfindlichkeit bei M. Basedow.

In der zweiten Auflage „Les syndromes endocrines" äußert sich Porak auf das Entschiedenste gegen den Test. Er bestreitet die Überempfindlichkeit der Basedowkranken gegen Adrenalin, konnte er doch bei anderen Erkrankungen nach Adrenalininjektion eine noch stärkere Pulsveränderung beobachten. Guillaume empfiehlt größte Vorsicht dem Test gegenüber.

Es soll auch noch hervorgehoben werden, daß der Götschtest eigentlich nichts prinzipiell Neues bringt; diesbezügliche Angaben finden wir schon bei Eppinger, Falta und Rudinger, die bereits 1907 feststellen konnten, daß bei thyreodektomierten Hunden die Adrenalinempfindlichkeit sinkt.

In einer neueren Arbeit kommen Serejski und Barenblatt auf Grund zahlreicher Versuche zu dem Ergebnis, daß die Götsch'sche Probe nicht als spezifisch für Schilddrüsenstörungen gelten darf. Anscheinend hängt sie vom labilen Zustande des vegetativen Nervensystems ab, insbesondere bei Basedowkranken.

Während Götsch die Ansprechbarkeit des Kreislaufs auf Adrenalin bei erhöhter Schilddrüsenproduktion untersucht, haben wir andere Versuche, bei denen die Schilddrüsenproduktion vermindert ist. Eppinger und Levine stellten fest, daß Schilddrüsenentfernung schwere Anfälle von Angina pectoris beenden kann und zwar bevor Grundumsatz und Strömungsgeschwindigkeit des

Blutes verändert wurden. Bekanntlich kann Adrenalin anginöse Anfälle provozieren. Die beiden Tatsachen zusammenfassend, nehmen nun die Verfasser an, daß totale Schilddrüsenentfernung eine grundlegende Änderung der Ansprechbarkeit des Kreislaufes auf Adrenalin bewirkt. Die Hypothese konnte experimentell gestützt werden: Fünf Patienten bekamen vor Schilddrüsenentfernung Adrenalin in Dosen, die starke Pulsbeschleunigung, Blutdruckanstieg und schwere anginöse Anfälle hervorrufen. Dieselben Mengen Adrenalin riefen, nach der Operation gegeben, diese Symptome nicht oder kaum noch hervor. Während also bei Götsch und anderen eine Mehrproduktion der Schilddrüse die Ansprechbarkeit des Organismus zu steigern schien, finden wir nun als Gegenstück dazu in diesem Versuch einer verminderten Produktion auch eine verminderte Ansprechbarkeit gegenüberstehen.

Was den Blutdruck bei Basedow und Thyreotoxikose anbelangt, so wechselt er stark. Brauch fand ihn relativ häufig erhöht, besonders beim fetten Basedow. Ein erhöhter Sympathikotonus und eine erhöhte wahre Adrenalinempfindlichkeit scheinen ihm aber zu der Blutdruckerhöhung in keiner besonderen Beziehung zu stehen, denn auf Nitroglyzerin tritt bei Basedowkranken mit ausgesprochenen Kreislaufveränderungen keine oder nur ganz geringe Blutdrucksenkung ein.

Nach den Erfahrungen beim Basedow und Thyreotoxikose lag es nahe, die Verhältnisse bei künstlicher Zufuhr von Schilddrüsensubstanz zu prüfen. Kleine Mengen Schilddrüsenextrakt, die an sich keine gefäßverengernde Wirkung entfalten, sind nach Mandel geeignet, die vasokonstriktorische Wirkung äußerst verdünnter Adrenalinlösungen zu steigern. Mandel nimmt an, daß Schilddrüsenextrakt die Reizschwelle der sympathischen Nervenendigungen herabsetzt und dadurch die Adrenalinwirkung potenziert. Vom chemischen Standpunkte aus ließe sich noch hinzufügen, daß Schilddrüsenextrakt zumindestens in vitro die Geschwindigkeit der Adrenalinoxydation stark herabsetzt, was natürlich einer Steigerung der Adrenalinwirkung gleichkommt.

Nach Oswald verstärkt Thyreoglobulin den hämodynamischen Adrenalineffekt.

Wie sehr es bei diesen Versuchen auf die Wahl des Mittels ankommt, geht beispielsweise aus folgendem hervor. Oswald stellte fest, daß im Gegensatz zu Thyreoglobulin die Injektion von Thyroxin keine Erregbarkeitsveränderung des vegetativen Nervenapparates hervorruft. Auch der hämodynamische Adrenalineffekt blieb nach Einverleibung von Thyroxin auf gleicher Höhe, während Thyreoglobulin die Blutdruckerhöhung sowie die Dauer

der Adrenalinwirkung verstärkte. Hierfür gibt es zwei verschiedene Erklärungen: entweder entspricht der Thyreoglobulineffekt einer allgemeinen unspezifischen Proteinkörperwirkung oder Thyroxin besitzt nicht die volle physiologische Wirkung der Schilddrüse. Oswald gibt dem Thyreoglobulin, als dem vermutlichen Schilddrüsensekret, den Vorzug und vertritt die Auffassung, daß bei der Annahme des Thyroxins als des eigentlichen Schilddrüsenhormons die Pathogenese der Hyperthyreosen und insbesondere die kardio-vaskulären Erscheinungen nicht erklärlich wären.

In diesem Gedankengange ist die Idee von Csépai u. Fernbach anzuführen, daß Schilddrüsensubstanz gegen alle Hormone sensibilisiert, gleichviel ob sie sympathicotrop oder vagotrop sind. Nichthormonen gegenüber übt sie diese sensibilisierende Wirkung nicht aus. So verhält sich z. B. Ephedrin, das pharmakologisch dem Adrenalin sehr nahe steht, anders. Bei Basedowkranken blieb das Maß der Blutdrucksteigerung durch Ephedrin stets unter jenem der Adrenalinwirkung, während nach Fernbach und Leszler bei gesunden Menschen die Blutdrucksteigerung auf Ephedrin mit der auf Adrenalin parallel verläuft, und letztere sogar in den meisten Fällen von der ersteren übertroffen wird.

Zu dem obigen haben wir von anderer Seite wieder einen entgegengesetzten Befund. Feldberg und Schilf konnten im akuten Experiment (Versuchsdauer 1—3 Stunden) keine sensibilisierende Wirkung von Thyroxin, Thyreoglandol, Thyreoidin, sowie Extrakten aus Tabletten und getrockneter Drüsensubstanz weder auf die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins, noch auf die blutdrucksenkende Wirkung der Vagusreizung oder die pupillenerweiternde der Halssympathikusreizung feststellen. Methodisch wichtig ist die Beobachtung von ihnen, daß Alkali (2—4 ccm einer 0,1%igen $Na_2 CO_3$ Lösung) vorübergehend für Adrenalin sensibilisiert (20—40% Steigerung), sowie daß die Injektion von 30 bis 40 ccm NaCl Lösung bei der Katze oder 10—20 ccm beim Kaninchen zu einer mehr oder weniger lang anhaltenden Sensibilisierung für Vagusreizung führte. Vielleicht erklären sich daraus gegenteilige Befunde anderer Autoren, die alkalische Lösungen bei ihren Versuchen verwendet haben.

Fragen wir uns nun am Schlusse dieses Kapitels, ob die funktionelle Diagnostik endokriner Erkrankungen, die „homodynamische Methodik" Csépais, wirklich eine Erleichterung für den untersuchenden Arzt darstellt. Nachdem wir einen Einblick in den Wirrwarr der verschiedenen Anschauungen gewonnen haben, werden wir diese Frage für den Fall der Schilddrüsenerkrankungen verneinen und der Diagnose treu bleiben, die sich

neben den übrigen Symptomen vor allem auf die Grundumsatzbestimmung stützt.

Krayer und Sato kommen nach kritischer Besprechung der vorliegenden Literaturergebnisse und nach Diskussion der eigenen Versuche zu dem Schlusse, daß das akute Tierexperiment für das Studium der Schilddrüsenwirkung ungeeignet ist. Sie zweifeln auch daran, ob die von einzelnen Autoren gemachten Beobachtungen tatsächlich für die Schilddrüsenstoffe spezifisch sind, denn manche derartige Wirkungen lassen sich auch entweder mit anderen Hormonen oder selbst mit nichthormonalen Substanzen erzielen. Nebenbei gesagt ist die Empfindlichkeit des Menschen gegen Adrenalin größer als die der meisten Laboratoriumstiere.

Trotzdem müssen natürlich auch die Versuche am isolierten Herzen unser stärkstes Interesse beanspruchen. Den Versuchen von Eppinger und Levine am Kreislauf entsprechend haben wir hier diejenigen Schermanns. Er fand, daß beim thyreodektomierten Tiere die Reaktion des isolierten Herzens auf Adrenalin in allen sechs Versuchen schwächer war. 20—50mal größere Dosen als die, welche sonst eine geringe Steigerung des Schlagvolumens und Beschleunigung der Schläge verursachte, bewirkten lediglich eine geringfügige Zunahme des Schlagvolumens. Die Herabsetzung der Reaktion erklärt Schermann durch die fehlende Wirkung des Schilddrüsenhormons auf den Nerv-Muskelapparat des Herzens. Die von Asher aufgestellte Lehre, daß das Schilddrüsenhormon ein Aktivator des gesamten autonomen Nervensystems ist, erhielte damit hinsichtlich des sympathischen Nervensystems eine neue Stütze. Ferner prüfte Schermann die Empfindlichkeit der isolierten Herzen von schilddrüsenlosen Kaninchen gegen Adrenalin im Vergleich zu Herzen normaler Kaninchen. Während an normalen Herzen in der Langendorff-schen Anordnung bei Durchströmung mit Ringer-Lockescher Flüssigkeit mit 0,2—0,3 ccm Adrenalinlösung 1 : 10 000 000 eine deutliche Steigerung des Schlagvolumens und der Schlagfrequenz eintritt, waren bei den operierten Tieren 20—50mal größere Mengen erforderlich. Die Zahl der Versuche betrug 6, ihre Dauer 15 Tage bis 2 Monate.

Nach König, Kalmins, Kuwakata und anderen wirkt Adrenalin auf das Herz eines schilddrüsenlosen Tieres viel schwächer. Erst durch länger dauernde Vorbehandlung mit Thyroidea kehrt die normale Adrenalinempfindlichkeit wieder zurück. Die Thyreoidektomie als solche hat übrigens keine auffallenden Folgen für die Herztätigkeit, auch müssen wir immer daran denken, daß

ja viele Tiere akzessorische Schilddrüsen haben, die den Ausfall der entfernten Schilddrüse wieder ausgleichen können.

Nach Lewis und Eachern reagierten Herzpräparate von mit Schilddrüse behandelten Tieren auf Epinephrin mit Erhöhung der Schlagfrequenz und des Schlagvolumens ähnlich denen normaler Tiere. Die Erhöhung der Frequenz war aber bei den ersteren größer als bei den normalen. Eine Differenz der Empfindlichkeit bei hohen Verdünnungen (1 : 100 000) von Epinephrin bestand nicht. Dasselbe Ergebnis hatten Versuche von Andrus und Eachern.

Wenn bei gleichzeitiger Darreichung von Schilddrüsenstoffen und Adrenalin eine gesteigerte Wirkung entsteht, so müssen wir uns natürlich fragen, ob es sich vielleicht nicht um eine einfache Summation der Reize handelt. Auf diesem Gedanken sind auch die Versuche von Stern, Rapoport und Scharikowa aufgebaut, die am isolierten Froschherzen sowohl bei Schilddrüsenextrakten (auch Thyroxin) wie auch bei Nebennierenextrakten eine deutliche positive chronotrope und inotrope Wirkung beobachteten.

Außerordentlich aufschlußreich für die Thyroxinwirkung sind Versuche von Markowitz und Yater an Herzmuskelfragmenten von zwei Tage alten Hühnerembryos, also zu einem Zeitpunkt, wo in denselben noch keine Nervenelemente existieren und bei denen sie den Einfluß auf die Frequenz der Pulsationen und die Kontraktilität beobachteten. Aus dem Ergebnis schließen sie, daß die Tachykardie beim klinischen Hyperthyreoidismus in einer direkten Einwirkung des Thyroxins auf das Myokard ohne Umweg über die nervösen Elemente ihre Ursache hat, was uns insofern wichtig ist, als wir nun eher an eine direkte Auswirkung der Beziehungen zwischen Adrenalin und Schilddrüsenstoffen am Herzen selbst, als an eine solche über den Umweg des vegetativen Nervensystems glauben dürfen.

Bei einer Patientin mit schwerem M. Basedow wurden von Roth nach intravenöser Injektion von 0,1 ccm Adrenalinlösung E.K.G.-Aufnahmen in Abständen von einer Minute post injectionem vorgenommen. Dieser Versuch bestätigte die Annahme eines zweiphasigen Adrenaleffektes. Der reinen Sinusbeschleunigung, die im Beginn der ersten Minute einsetzte und als reine extrakardiale Acceleranreizung aufzufassen ist, folgte von der fünften Minute ab eine ausgesprochene schlagartig einsetzende Sinusverlangsamung mit vollständig normalem Reizablauf am Herzen, die als vagotrope Phase aufzufassen ist. Zur Ergänzung sei erwähnt, daß nach Coelho und Rocheta das Thyroxin bei Hunden weder in einmaligen großen, noch wiederholten kleinen

Dosen das E. K. G. beeinflußt. Auch beim normalen Menschen konnte keine Veränderung des Herzrhythmus beobachtet werden.

Mit den ersten beiden Kapiteln, die den unmittelbaren Einfluß auf den Kreislauf und das Herz studieren, wäre nach den Forderungen, die in der Einleitung aufgestellt wurden, das Thema bereits abgeschlossen. Doch ist das Adrenalin ein so ausgesprochenes Kreislaufhormon, daß auch diejenigen Versuche berücksichtigt zu werden verdienen, die den Einfluß der Schilddrüsensubstanzen auf die Adrenalin p r o d u k t i o n zum Inhalt haben, da eine vermehrte oder verminderte Adrenalinproduktion einem unmittelbaren Einflusse auf den Kreislauf entspricht. Diesmal studieren wir also nicht die „biohormonalen Relationen", nicht die Wirkungen am peripheren Erfolgsorgane, sondern den unmittelbaren Einfluß eines Inkretes auf ein anderes Inkretorgan. Doch erfolgt die Deutung der Versuche nicht mit Hilfe der alten Ansicht von der Hemmung und Förderung der Hormone, sondern unter Zugrundelegung der Ergänzungs- oder Kompensationstheorie von Szondi.

Die Versuche dieses Abschnittes zeigen im großen und ganzen eine weitgehende Übereinstimmung. Hopkins, Harring, Levy, Gley und Quinquaud, Bröming und andere sahen nach Injektionen von Schilddrüsenextrakten oder Verfütterung von Thyreoidin eine Erhöhung des Adrenalingehaltes im Blute, dabei zunächst Hypertrophie der Nebennieren sowie Vermehrung des Adrenalins in denselben. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das spezifische Schilddrüseninkret die Adrenalinproduktion verstärkt. Gohar erzielte durch wiederholte Darreichung von Thyroxin eine Steigerung der absoluten Adrenalinmenge, gleichzeitig aber eine Gewichtsabnahme der Nebennieren. Zunz und La Barre injizierten Hunden intravenös 1.5—3 mg Thyroxin pro kg Körpergewicht und stellten 20—45 Minuten später eine steigende Adrenalinsekretion fest. Mit Thyreoglobulin, einem von Oswald aus der Schilddrüse gewonnenen amorphen Extrakt, erzielten sie ebensolche, wenn auch nicht genauso regelmäßige Ergebnisse. Sie neigen dazu, anzunehmen, daß das Thyreoglobulin erst nachdem der Organismus darauf eingewirkt hat und daraus Thyroxin oder etwas ähnliches entstanden ist, wirksam werden kann. Tokumitsu fand mit der Cavataschenmethode, daß Schilddrüsenextrakte die Adrenalinsekretion vermehren, auch noch nach Entfernung der Nerven, so daß also eine unmittelbare Wirkung auf die Nebennierenzellen vorzuliegen scheint.

In einer ganz neuen Arbeit untersucht Richter mit Hilfe der Henle'schen Chromreaktion Nebennieren von Tieren, die unter

dem Einflusse verschiedener innersekretorischer Drüsensubstanzen standen. Bei Schilddrüsenfütterung erfolgt eine erhöhte Adrenalinausschüttung und -neubildung, ohne daß festzustellen wäre, welches von beiden das Primäre ist. Die Neubildung setzt bald aus, und es entsteht ein Bild, das wir als Zeichen einer erschöpften Marksubstanz auffassen können, in der also die Adrenalinneubildung zurückgetreten ist. Dasselbe Ergebnis zeigten die Versuche von Pighini und Paoni. Schilddrüsenentfernung hatte nach Richter außer einer geringen Neubildung keinen großen Einfluß. Stewart und Rogoff fanden bei thyreoparathyreopriven Kaninchen den Adrenalingehalt übernormal, Sun unter denselben Bedingungen ein Anwachsen des Adrenalingehaltes, bei den weiblichen Versuchstieren stärker als bei den männlichen. Am wichtigsten sind aber für uns die Sektionsbefunde, die häufig bei schilddrüsenlosen Tieren neben Rindenschwund ein Anwachsen der Marksubstanz zeigten.

Bei menschlichem Sektionsmaterial konnte Goldzieher bei Thyreohypo- und -aplasie keine Veränderungen der Marksubstanz finden.

Liebner fand bei Hyperthyreose eine Hypofunktion der Nebennieren, auch Tamburri erwähnt einen Fall von Hyperthyreoidismus mit herabgesetzter Nebennierenfunktion.

Die Fütterung von Schilddrüse hat den Vorteil, daß alle in der Schilddrüse vorhandenen Stoffe einverleibt werden; dagegen den Nachteil der ungenauen Dosierung. Ott und Scott erzielten nach Einspritzung von enteiweißtem Schilddrüsenauszug eine deutliche Vermehrung des Adrenalins im Cavablut. Richter, der ausschließlich Thyroxin spritzte, fand im Gegensatz zu den Fütterungsversuchen nur eine gesteigerte Neubildung, keine Mehrausschüttung und daher auch keine Erschöpfung der Nebennieren. Die längste Verabreichungszeit betrug bei ihm allerdings nur 48 Stunden.

Eine Steigerung des Adrenalingehaltes nach Schilddrüsenentfernung spricht nach dem in der Einleitung Gesagten dafür, daß zwischen den Inkreten der beiden Drüsen ergänzende Beziehungen bestehen, was unter anderen auch von Biedl angenommen wird. Goldzieher glaubt ebenfalls an einen Synergismus. Eigenartig wirkt es zunächst, daß sowohl Zufuhr wie Entzug von Schilddrüsenstoffen eine Mehrproduktion im Nebennierenmarke anregen sollen, aber Richter klärt diesen scheinbaren Widerspruch ja auf, indem er betont, daß im ersteren Falle der Mehrproduktion bald eine Erschöpfung des Markgewebes folgt.

Die Versuche dieses Kapitels lassen in ihrer wunderbaren Übereinstimmung folgende Anschauung in uns entstehen: Die In-

krete der Schilddrüse und der Nebennieren arbeiten synergistisch. Wird darum auf längere Zeit die Produktion der Schilddrüse vermindert, so springen die Nebennieren ergänzend ein und reagieren mit einer Mehrproduktion; erhöht sich dagegen die Produktion, so antworten die Nebennieren mit einer Herabsetzung ihrer quantitativen Leistung.

Daß die Adrenalinproduktion bei erhöhter Inkretausschüttung der Schilddrüse zunächst steigt, dürfte wohl zwanglos durch eine Allgemeinwirkung dieser Inkrete auf den Gesamtorganismus und damit auch auf die Nebennieren zu erklären sein.

Um aber festzustellen, ob sich die beiden Drüsen wechselseitig ergänzen können, oder ob die Möglichkeit des Einspringens für den Partner nur in einer Richtung besteht, fehlen nun noch die entsprechenden Gegenversuche.

Im Verlaufe der gesamten Arbeit würde öfters dem Gedanken Raum gegeben, ob die eine oder andere der erwähnten Wirkungen nicht vielleicht auf dem Umwege einer Beeinflussung des Nervensystems zustande käme. Hierzu noch einige Versuchsergebnisse mit ihren Auslegungen.

Eine Wirkung des Adrenalins auf das Zentralnervensystem wird von Kahn und Rindt bestritten. Von ihren vielfachen Versuchen beschäftigen sich einige auch mit der möglichen Wirkung auf die Zwischenhirnbasis; aber immer wieder kommen sie zu dem Ergebnis, daß die Anschauung von direkten spezifischen Beziehungen des Adrenalins zu den Nerven im Mark der Nebennieren bisher jeder sicheren experimentellen Grundlage entbehrt, und daß überhaupt die direkte Behandlung des nervösen Gewebes mit Adrenalin wirkungslos ist. Wohl aber wird die Adrenalinsekretion vom autonomen Nervensystem beeinflußt, wie es vor allem die Versuche von Tournade und Malméjac zeigen. Heymans konnte keine Wirkung von Adrenalin und Ephedrin auf die vasoregulatorischen Zentren nachweisen.

Andererseits sind sich alle Autoren darüber einig, daß Adrenalin irgend einen Einfluß auf das autonome Nervensystem haben muß. Burne, Maeda und andere bestätigten die Reizbarkeitssteigerung des sympathischen Nervensystems und der Reizleitung des Herzens durch Adrenalin.

Die obenerwähnten Beobachtungen von Markowitz und Yater an nervenlosen Herzmuskelfragmenten von Hühnerembryos sprachen für eine direkte Wirkung des Thyroxins auf das Myokard. Derselben Ansicht ist H. Meyer. Dagegen stellten Enderlen

und Bohnenkamp Versuche am entnervten Herzen an, bei denen sie eine Reaktion desselben auf Thyroxin nicht bestätigen konnten. Sie nehmen deshalb an, daß die Wirkung des Thyroxins auf den allgemeinen Stoffwechsel und auf das Herz auf einer zentralen Erregung beruht. Die Sensibilisierung des autonomen, speziell des sympathischen Systems hält Asher für eine der Grundfunktionen der Schilddrüse und nimmt an, daß auch das Zentralnervensystem durch sie in seiner Erregbarkeit reguliert wird. Hierfür sprechen auch Beobachtungen, die ergeben haben, daß nach größeren Thyroxingaben der Hypothalamus einen auffallend hohen Jodgehalt aufweist, und daß bei krankhaften Veränderungen im Hypothalamus (Enzephalitis, Hirntumor) Thyroxin nicht mehr wirkt.

Von Backman und Calnins kennen wir Versuche am Darm und Uterus des Kaninchens, die für uns bedeutungsvoll sind, wenn wir die dort gefundenen Ergebnisse auf die Verhältnisse am Kreislaufe übertragen. Sie fanden, daß Thyroxin die Erregbarkeit der sympathischen Endorgane steigert, aber nur in größeren Dosen. In kleineren Dosen sensibilisiert das Thyroxin die parasympathischen Nerven, nach größeren Dosen werden dieselben gelähmt. Die Untersuchungen wurden an den isolierten Organen mit Adrenalin ausgeführt.

Neben der bestimmt vorhandenen unmittelbaren Wirkung auf das Erfolgsorgan müssen wir vielleicht doch noch sowohl beim Thyroxin wie auch beim Adrenalin eine allgemeine Wirkung auf das Nervensystem annehmen. Die Meinungen über die Wirkungsweise der beiden Stoffe sind in der vorliegenden Literatur, wie wir aus obigem ersehen können, jeweils im gleichen Sinne geteilt.

Welches praktische Ergebnis läßt sich nun aus dieser Arbeit gewinnen? Beinahe jedem überzeugenden Versuche eines hervorragenden Autors stand ein gleich glaubwürdiger von ebenfalls bedeutender Seite gegenüber. Derjenige, der durch die Lektüre dieser Arbeit sein Wissen um einige feste Tatsachen bereichern will, kommt nicht auf seine Kosten. Ihm kann die bloße Aufzählung und Schilderung der Versuche nicht genügen, er braucht eine Auswahl der Ergebnisse nach strengsten Gesichtspunkten und eine scharfe Prüfung jedes einzelnen Versuches auf seine Stichhaltigkeit. Diese Arbeit macht aber nur den Anspruch darauf, eine rein referierende und damit anregende zu sein. Eine Behandlung im zuletzt erwähnten Sinne kann nur dem reifen, erfahrenen Könner vorbehalten bleiben.

Vielleicht ist eine Zusammenfassung überhaupt noch verfrüht. In einem so jungen Forschungszweige hat die Analyse noch ein notwendiges Vorrecht und wird es wohl noch einige Jahre hindurch zu behaupten wissen, ehe die Synthese die Herrschaft antritt.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Ph. Brömser für die Überlassung des Themas meinen besten Dank auszusprechen, ferner Herrn Privatdozent Dr. K. Wezler für die Übernahme des Referates.

Literatur.

Aalsmer und Richter, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1932, 3025.
Abelin, Bethes Handb. d. Physiol. 16, 1.
Abelous und Argaud, Compt. rend. soc. biol. 1930, 103, 129.
Andrus und Eachern, Americ. Journ. of med. scienc. 1932, 183, 741.
Asher L., Med. Klinik 1931, 757.
Backman und Kalnins, Compt. rend. soc. biol. 1928, 98, 800.
Brauch, Zeitschr. f. klin. Med. 1930, 114, 79.
Burn, Journ. of Physiol. 1932, 75, 144.
Coelho und Rocheta, Compt. rend. soc. biol. 1929, 101, 975.
Crile, Amer. Journ. of surg. 1929, 6, 616.
Csépai und Fernbach, Endokrin. 2, 3.
Csépai, Endokrin. 1, 253.
Czarnecki und Sarabia, Compt. rend. soc. biol. 1927, 23, 455.
Enderlen und Bohnenkamp, D. Zeitschr. f. Chir. 1927, 200.
Eppinger und Levine, Proc. soc. of exp. biol. 1934, 31, 485.
Feldberg und Schilf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1927, 124.
Fernbach und Leszler, Endokrinol. 1929, 3, 189.
Freund, Therap. d. Gegenw. 1933, 298.
Gley, Westn. Endokrin. 1931, 3, 257.
Götsch, New-York State. Med. J. 1918.
Gohar, Journ. of Physiol. 1934, 80, 305.
Goldzieher, Klin. Woch. 1928, 1124.
Gut, Endokrinol. 1930, 6, 345.
Heymans, Arch. internat. pharmakodyn. 1929, 35, 307.
Jaffé und Tannenberg, Hirschs Jahrb. d. inn. Sekret. 1, 473.
Kahn und Rindt, Endokrinol. 1931, 8, 1.
— Endokrinol. 1929, 4, 413.
Kisch, Zeitschr. ges. exp. Med. 1928, 60, 502.
Krayer und Sato, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, 128, 67.
Lauwer-deHaan, Zeitschr. ges. exp. Med. 1929, 64, 534.
Lewis und Eachern, Bull. of J. Hopk. hosp. 1931, 48, 228.
Maeda, Japan. Journ. of med. scienc. 1932, 2, 136.
Mandel, Med. Klinik 1928, 542.
Maselli, Policlinico 1928, 35, 4.
Markowitz und Yater, Amer. Journ. of physiol. 1932, 100, 162.
Meyer, H., Arch. internat. pharmakodyn. 1930, 38, 8.
Nakazawa, Fol. endocrin. japon. 1931, 6, 85.
Oswald, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1927, 58, 623.
Porak, Journ. physiol. et path. gén. 1920, 6.
Richter, Endikrinol. 1935, 15, 305.

Rogers, Lancet 1928, 970.
Roth, Schweiz. med. Woch. 1927, 849.
Schermann, Arch. Path. Pharm. 126, 10.
Serejski und Barenblatt, Endokrinol. 1930, 6, 254.
Stewart und Rogoff, Journ. of pharm. a. exp. ther. 1922, 19, 57.
Sun, Americ. Journ. of Physiol. 1927, 81, 509.
Stern, Rapoport und Scharikowa, Compt. rend. soc. biol. 1928, 99, 687.
Szondi, Endokrinol. 1931, 5, 321.
Tournade und Malméjac, Compt. rend. soc. biol. 1931, 106, 444.
Wearn, New-York Acad. of med. 1920.
Wiesel, Bethes Handb. d. Physiol. 16, 1.
Zunz und La Barre, Compt. rend. soc. biol. 1932, 110, 95 und 1001.

Lebenslauf.

Am 1. September 1912 wurde ich in Valencia, Spanien, als Sohn des Kaufmanns Robby Teschendorff geboren, besuchte von 1919 an die Deutsche Oberrealschule in Barcelona, auf der ich 1930 das Reifezeugnis erhielt.

Nach einem Semester Publizistik und Volkswirtschaftslehre begann ich das Studium der Medizin im Sommersemester 1931 an der Universität Freiburg in B. Das Wintersemester 1932/33 verbrachte ich in Bonn, im Sommersemester 1933 legte ich in Erlangen das Physikum ab. Das folgende Semester verbrachte ich auf der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, den Rest meines Studiums in München, an dessen Universität ich nach dem Sommersemester 1936 mein Staatsexamen bestand.

Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant an der Kreis-Heil- und Pflegeanstalt in Frankenthal, Pfalz, tätig.